



Process validation: el viaje de los enfoques modernos en la calidad del producto

Según la Guía de la FDA para el sector "Process Validation: General Principles and Practices" de enero 2011, la Process Validation (validación de procesos - PV) se define como la *"recopilación y evaluación de datos, desde la fase del diseño de los procesos hasta la producción comercial, lo que establece una prueba científica de que un proceso es capaz de producir constantemente productos de calidad"*.

FRANCESCA SPERONI
PTM CONSULTING

En Europa, las directrices del Apéndice 15 "Qualification and Validation" del Volumen 4 de Eudralex - Good Manufacturing Practice (GMP) definen la Process Validation como "La prueba documentada de que el proceso, dirigido dentro de parámetros establecidos, se puede llevar a cabo de forma efectiva y duplicable para producir un producto medicinal que cumpla sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados." De hecho, "la GMP requiere que los productores controlen los aspectos críticos de sus operaciones particulares a través de la calificación y validación a lo largo del ciclo de vida del producto y del proceso."

Estas definiciones se expresan de forma muy parecida en diferentes directrices actualmente aplicables a la Process Validation en el mundo entero.

- Directrices EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1, Corr.1 "Guideline on process validation for finished products

- information and data to be provided in regulatory submissions" y las correspondientes directrices para los productos biológicos/biotecnológicos EMA/CHMP/BWP/187338/2014 "Process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission",

- Directrices Canada Process Validation (GUI-0029 "Guide to validation - drugs and supporting activities"),
- Organización Mundial de la Salud Trs1019 Apéndice 3 "Good manufacturing practices: guidelines on validation".

La definición de Process Validation, de todas formas, representa sólo el punto de partida de un largo viaje en el que diferentes conceptos, herramientas y actividades están presentes, ocultos y contribuyendo al éxito de este ejercicio. De hecho, los enfoques actuales de la Process Validation enfatizan la idea de que la calidad no se pueda asegurar de manera adecuada simplemente a través

de inspecciones o pruebas durante el proceso y en el producto terminado. En realidad, la calidad del producto depende del conocimiento del producto en sí y la calidad del proceso, cuyo estado de control se demuestra a través de la Process Validation, que genera claramente un enlace inmediato a ICH Q8 "Pharmaceutical Development", ICH Q9 "Quality Risk Management", ICH Q10 "Pharmaceutical Quality System" y también al más reciente y mencionado ICH Q12 "Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management".

La Process Validation se describe actualmente como un viaje que empieza en cuanto se diseñan el producto y su proceso y dura a lo largo del entero ciclo de vida del producto: a continuación se presentan y comentan los elementos esenciales.

Comprensión del producto y del proceso

Un **producto** no se puede producir sin un **proceso** de producción definido: un proce-

so no se puede validar sin un **conocimiento y comprensión** profundos del producto considerado, desde el punto de vista de los atributos que garantizan la calidad del producto, y como el proceso (y sus parámetros, equipamiento, características, etc.) pueda generar y potencialmente modificarlos de forma inesperada a lo largo de las diferentes fases de producción. Además, mientras que, especialmente en el pasado, la Process Validation a veces se confundía y/o reducía a un ejercicio de calificación, el enfoque actual en la Process Validation reconoce la importancia de la calificación de las instalaciones, servicios y equipamiento, pero esta actividad se debe de considerar como un prerrequisito necesario que representa sólo una parte del proceso. La mejor calificación, de hecho, no puede compensar una caracterización insuficiente del producto desde el punto de vista de los atributos que garantizan su calidad y seguridad, por ejemplo los Critical Quality Attributes (CQA) definidos en ICH Q8, cómo y cuándo se genera, cómo las diferentes fases de producción los puedan afectar.

La calidad, seguridad y eficacia se tienen que diseñar e integrar en el producto: este concepto, previamente expresado en ICH Q8 y en el concepto de QbD, o sea Quality by Design, encaja perfectamente en la necesidad de la generación de un conocimiento sólido del producto y proceso. Los actuales enfoques en la Process Validation enfatizan principalmente la necesidad de conocer a fondo el producto, para asegurar que el diseño del producto y del proceso garanticen su control, reproducibilidad y habilidad para identificar cualquier fuente potencial de problemas/desviaciones. En cuanto se defina la estrategia de control del proceso y producto, la Process Validation mencionada en las directrices de la FDA como "Process Performance Qualification" demuestra realmente que el producto final cumple con todos los atributos de calidad, incluidas las especificaciones.

El conocimiento adquirido durante el diseño del producto/proceso, el desarrollo y la ampliación tienen que ser documentados y compartidos en toda la empresa: el concepto de **Gestión del conocimiento**, como indicado en ICH Q10, se aplica completamente al conocimiento indicado en los nuevos enfoques de validación. ¿Cómo se puede gestionar y compartir este conocimiento? Puede ser respaldado por una herramienta visual efectiva, desde el más sencillo diagrama de flujo hasta el más informativo y flexible mapeo de procesos descrito en el anterior artículo 'Risk Management: por qué necesitamos un sistema de mapeo de procesos robusto?' de Paolo Mazzoni, PTM Consulting, publicado en SPECIAL PHARMACEUTICAL ENGINEERING 2024 edición de Farmaespaña Industrial). El mapa de procesos ayuda a entender visualmente el sistema y proporciona explicaciones a través de la representación de todas las funciones, conexiones y correlaciones del proceso (por ejemplo, como un parámetro de proceso puede afectar un Critical Quality



Global **Life Science Services Group**



La seguridad del paciente es lo primero

Elige **Q Factor**:

Desde hace 25 años, **PQE Group** apoya a la industria de las Ciencias de la Vida con servicios de **calidad** y **cumplimiento normativo** en cada etapa del ciclo de vida del producto.



Descubre
más



pqegroup.com
es.info@pqegroup.com

Attribute, CQA, como indicado en la sección Riesgo a continuación). Además, facilita un enfoque sistemático en los sistemas complejos a través de una forma de representación objetiva estructurada, que permite compartir más eficazmente a lo largo de funciones/departamentos la información que se tiene que transmitir necesariamente para completar la Process Validation y, más en general, a lo largo del ciclo de vida del producto.

Riesgo

No es un secreto que la Process Validation pueda ser exitosa sólo como una **validación basada en el riesgo**; de todas formas, los enfoques actuales vuelven a enfatizar el rol de la QRM como esencial en la Process Validation. El proceso de Risk Management (gestión del riesgo) y las herramientas descritas en ICH Q9(R1) "Quality Risk Management" son un elemento esencial en los nuevos enfoques en la Process Validation, que pretenden aprovechar las nuevas posibilidades proporcionadas en la aplicación de la comprensión avanzada del proceso, junto a las herramientas de gestión del riesgo.

Como descrito en ICH Q10 "Pharmaceutical Quality System", Risk Management (RM) es un elemento facilitador fundamental del Pharmaceutical Quality System (PQS) moderno: La RM permite la identificación continua, verificación, evaluación y, si necesario, la reducción de posibles fuentes de variabilidad y/o problemas en el proceso de producción. La RM, por tanto, es el elemento clave para comprender las posibles consecuencias y reducir las áreas de incertidumbre, para generar y mejorar continuamente el conocimiento del producto y del proceso. Al mismo tiempo, una evaluación del riesgo profunda y estructurada puede llevar a:

- la identificación de parámetros de proceso, en particular los Critical Process Parameters (CPP), que pueden afectar la calidad del producto,
- la identificación de atributos materiales, en particular los Critical Materials Attributes (CMA), que pueden afectar la calidad del producto,
- las características del equipamiento que pueden afectar la calidad del producto.

Esta información a menudo está presente en diferentes documentos/departamentos: la combinación de mapeo de procesos y RM permite enfocarse mejor en estos elementos, como elementos críticos en la Process

Validation, sobre todo cuando se utilizan herramientas visuales inmediatamente capaces de resaltar las criticidades. Por tanto, la RM contribuye de forma crítica a la identificación de todas las posibles fuentes de variación y, más en general, a la generación de una comprensión profunda del producto/proceso, de manera más eficiente y menos lenta. La implementación de la RM, además, es útil en la programación y ejecución de experimentos para racionalizar la estrategia identificada desde el punto de vista de alcance, set-point y, más en general, especificaciones que precisen pruebas científicas y una lógica. Todos estos elementos, al final, formarán parte de la Estrategia de Control que garantiza la calidad del producto y será cuestionada en primer lugar durante la Process Validation. Además, el nivel de riesgo impulsa el esfuerzo de validación y su formalidad, ya que los atributos críticos y fases de producción representan el objetivo de las actividades que haya que llevar a cabo.

El enfoque sistemático a seguir se ha descrito ampliamente en un artículo anterior (presentado en detalle en los artículos anteriores "Análisis de riesgos: como obtener una visión del riesgo objetiva de la realidad!" escrito por Marisa Pedretti y seguido por el artículo "Desarrollo y optimización de un proceso de producción: Enfoque QbD (Calidad por diseño) y evaluación del riesgo" escrito por Silvia Piersanti): este enfoque combinado de "evidencia experimental de riesgo" permite alcanzar el conocimiento profundo del producto necesario para identificar la estrategia de control adecuada que lleve al éxito en la Process Validation. Desde este punto de vista, no existe un número de lotes "predefinido perfecto" que haya que validar: el nivel de riesgo del producto, la confianza en el conocimiento adquirido del producto y del proceso desde el punto de vista de atributos y parámetros críticos para la calidad son los elementos que definen el número "correcto" para algún producto y su proceso de producción.

Verificación y ciclo de vida

La Process Validation supone una serie de actividades que se llevan a cabo a lo largo del ciclo de vida del producto y del proceso. Los nuevos enfoques para la Process Validation sugieren una **hoja de ruta** desde el diseño del proceso hasta la validación y el mantenimiento del estado de control, que

explica los conceptos modernos de Process Validation y Calidad. Según estos conceptos, la Process Validation ya no se considera como una imagen del proceso, sino como una prueba continua de la calidad y fiabilidad del proceso, y por tanto la calidad del producto correspondiente.

La calidad de los productos medicinales se genera empezando por las fases iniciales de desarrollo, se define en el proceso de producción destinado a la validación y continúa a lo largo del ciclo de vida, según los principios de Quality by Design (QbD) y Quality Risk Management (QRM). En este sentido, los antiguos términos "validación simultánea", "validación retrospectiva" e incluso "revalidación" pierden su significado, ya que el viaje hacia la validación requiere necesariamente una atención diaria.

Después de la Process Validation formal, se lleva a cabo la fase de verificación. Esta fase, esencialmente, pretende garantizar el control de CPP y CQA a lo largo del entero ciclo de vida: los posibles impactos/efectos de los cambios, las variaciones inesperadas, las quejas, las tendencias, los desplazamientos y, más en general, todo lo que le pueda pasar a un producto que entre en la escala de producción comercial, según definido en ICH Q10, se convierte en aportación cuyas consecuencias se tienen que evaluar. La verificación a lo largo del ciclo de vida debe de ser continuamente capaz de proporcionar pruebas de la robustez del producto y de la fiabilidad del proceso, tanto entre como dentro de los lotes. La Visual Knowledge Management debería ayudar a visualizar continuamente como las variaciones puedan afectar el proceso en el día a día.

Desde este punto de vista, la implementación de herramientas estadísticas específicas que abarcan desde una simple análisis de la capacidad hasta los gráficos de control multivariado, se convierte en una necesidad real para la empresa. Los recursos adecuados, desde el punto de vista de la habilidad estadística, y las infraestructuras adecuadas que incluyen desde los procedimientos sencillos hasta la tecnología analítica de procesos (PAT) y las herramientas informáticas sofisticadas que apoyan la recopilación de datos, el análisis y los informes representan un área importante de mejora e inversiones para el sector farmacéutico, para proporcionar pruebas de que las condiciones establecidas se vigilan y mantienen hasta la suspensión del producto ●



FIABILIDAD CONOCIMIENTO CALIDAD FUTURO

Apoyando a las empresas con soluciones para la gestión de proyectos de desarrollo, transferencia de conocimiento, industrialización y optimización de productos y procesos. Proporcionamos herramienta para leer datos, interpretar información y construir soluciones, porque **en el presente desarrollamos el futuro.**



integrated quality risk
management



quality by design



medical device
& combination products



technology transfer
accelerator

ptm-consulting.it